

健康安心イノベーションプログラム

「次世代機能代替技術の研究開発」(中間評価)

(2010年度～2012年度 3年間)

プロジェクトの概要説明資料 (公開)

事業の位置付け・必要性／研究開発マネジメント

NEDO

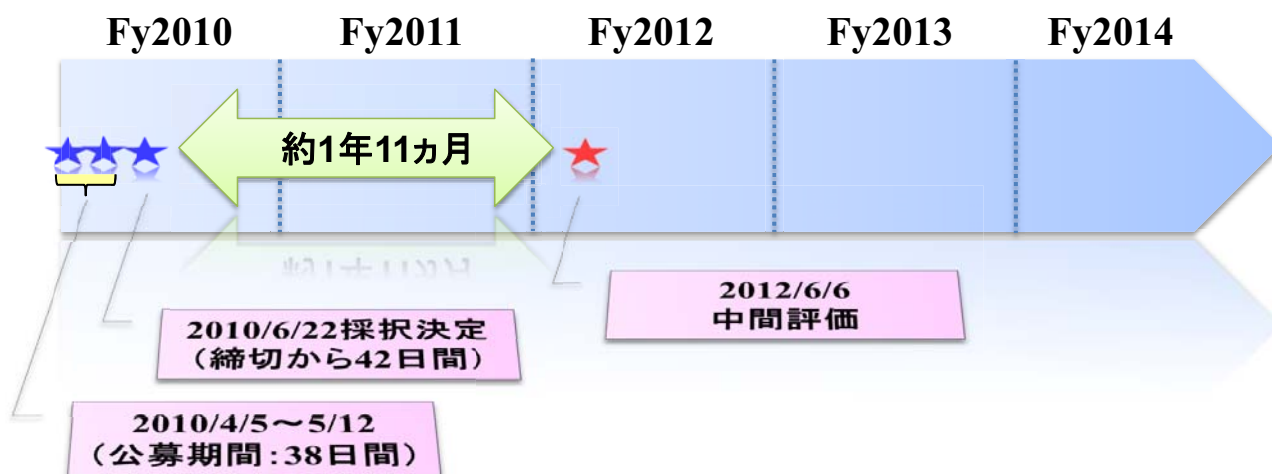
バイオテクノロジー・医療技術部

2012年 6月6日

1/21

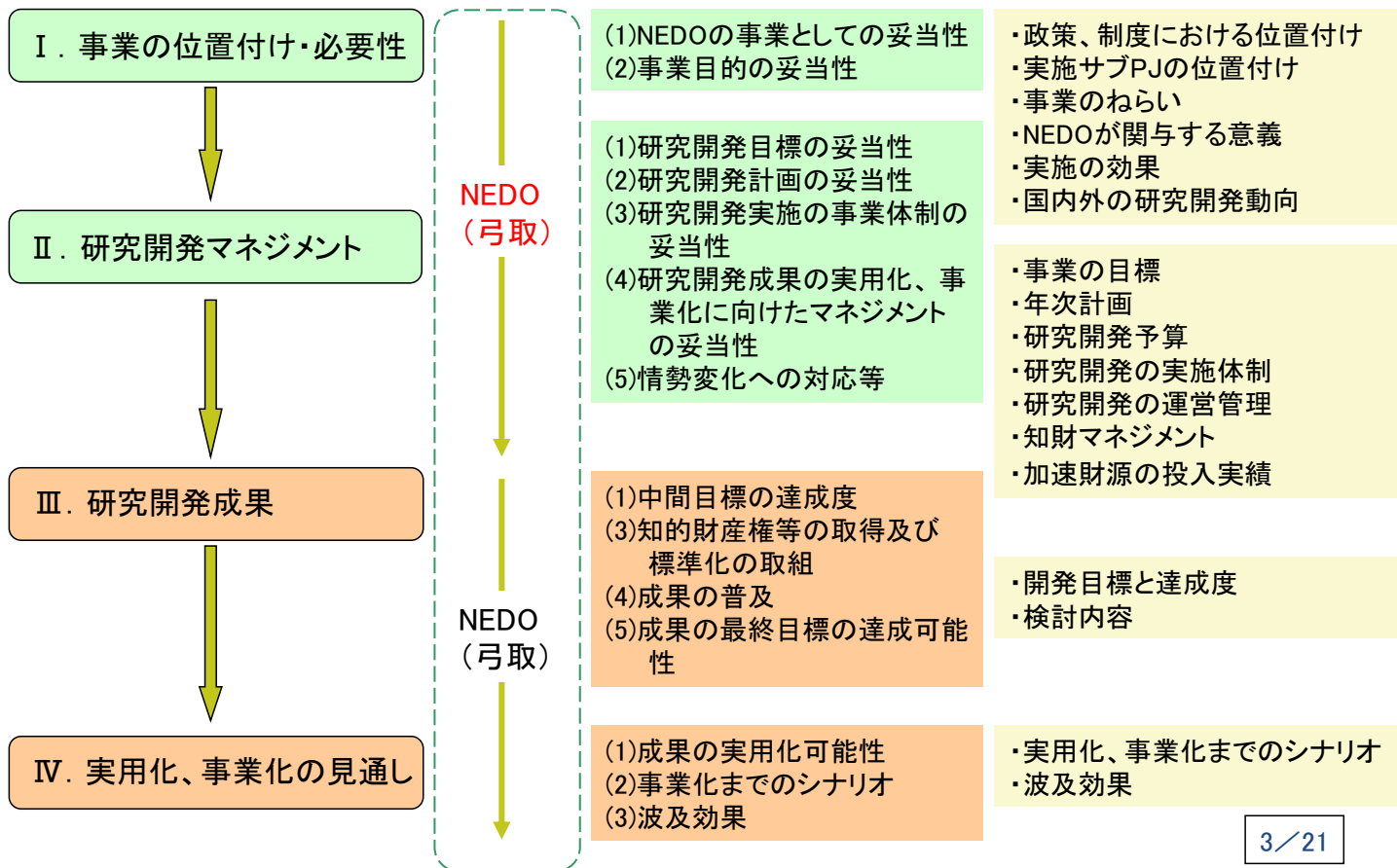
はじめに

公開



	応募件数	採択件数	倍率
次世代機能代替技術の研究開発	25件	7件	3.6倍

2/21



1. 事業の位置付け・必要性について

(1)NEDOの事業としての妥当性 -政策、制度における位置付け

■新成長戦略-ライフ・イノベーション分野(平成22年6月閣議決定)

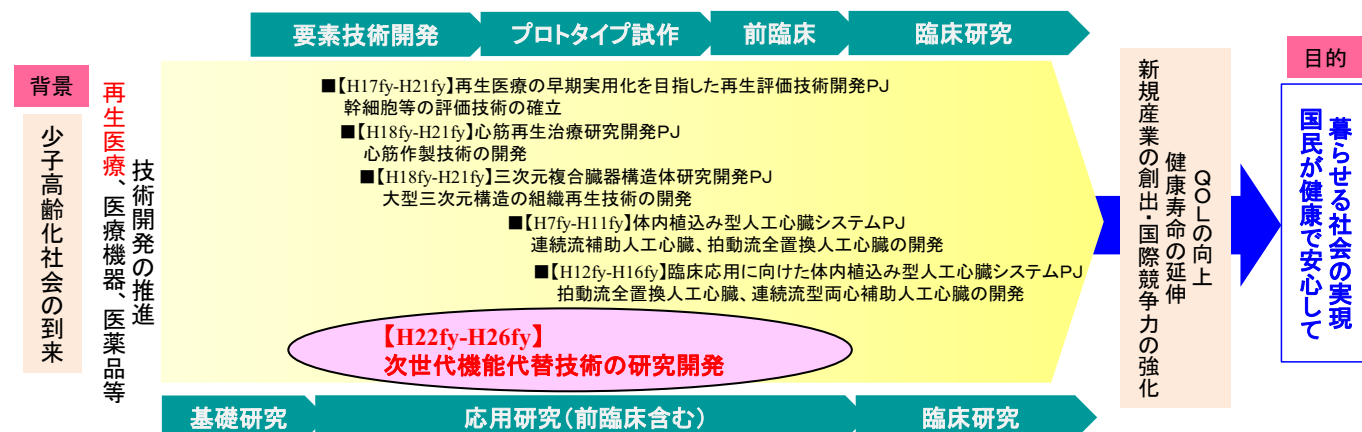
今後、飛躍的な成長が望まれる医薬品・医療機器・再生医療等のライフサイエンス分野において、我が国の技術力・創造力を発揮できる仕組みづくりに重点を置いたプロジェクトと位置付けられている。

■総合科学技術会議における位置付け

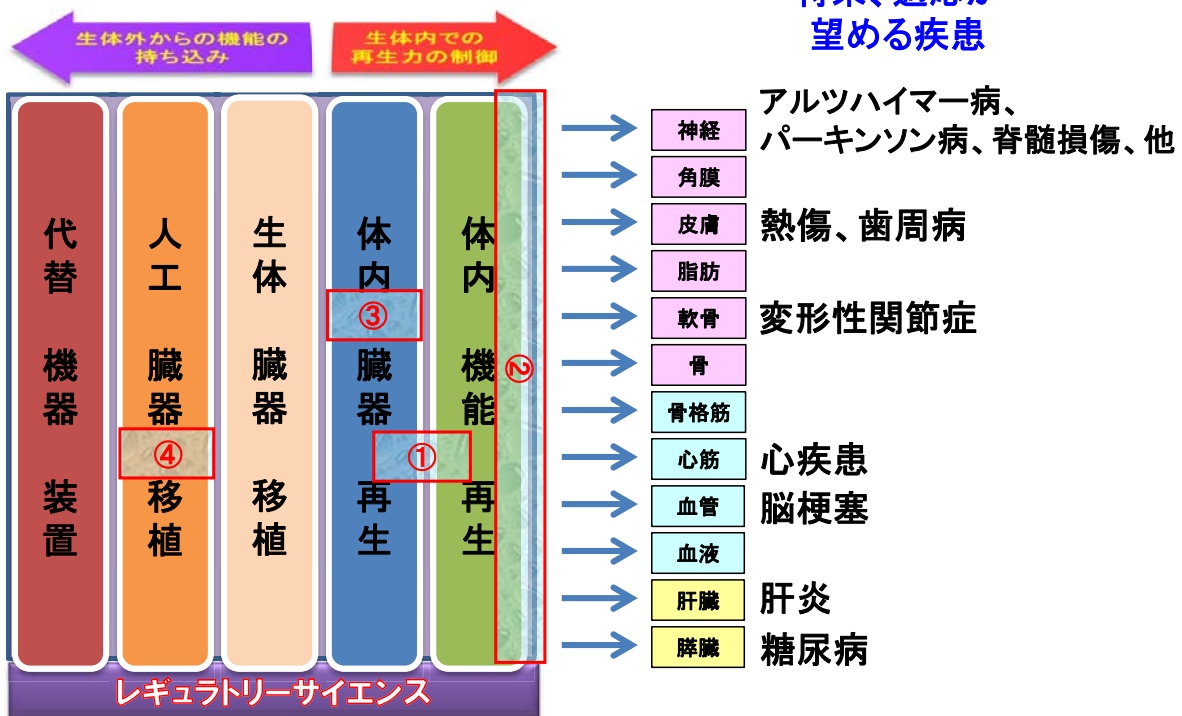
「平成24年度科学技術重要施策アクション・プラン」における政策課題「身体・臓器機能の代替・補完」の重点的取組「再生医療研究開発」に位置付けられる予定。

■健康安心イノベーションプログラム(経済産業省)での位置付け

再生医療確立による疾患の適切な治療法の提供を実現し、関連産業の競争力強化に資するための技術開発プロジェクトと位置付けられている。



人体機能代替技術の俯瞰図と
実施サブPJの位置付け



事業原簿 I. 2

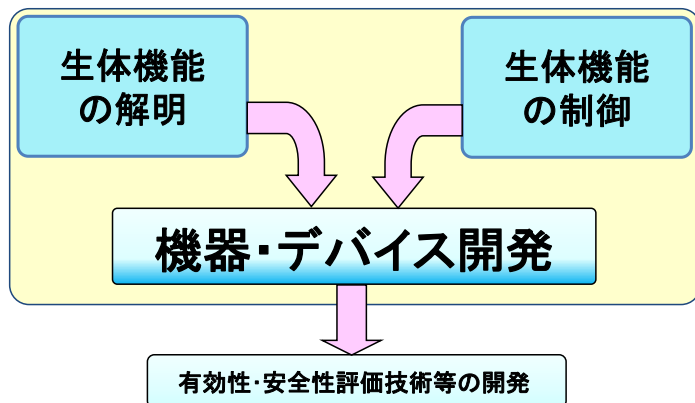
- ① 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発 サブPJ
- ② Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発 サブPJ
- ③ 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発 サブPJ
- ④ 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発 サブPJ

5 / 21

▶先天的あるいは事故・病気・老化等により後天的に失われた組織・器官・機能等を補助・代替し、機能が低下した臓器・器官の機能回復を実現するための医療機器等の開発・実用化に向けた研究を行う。

次世代再生医療技術の研究開発

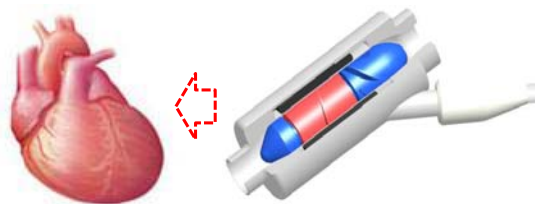
▶従来の大量の細胞を時間をかけて培養したのちに患者の体内に入れる手法に代えて、患者本人の自己修復再生能力を生かし、セルフリーもしくは少量の体性幹細胞を用いた、新しいコンセプトの、現実性のある再生医療技術を開発する。



次世代心機能代替治療技術の研究開発

▶小児を含む小柄な体格にも適用可能な小型の製品で、血栓形成や感染を防ぎ、長期在宅使用が可能な植込み型補助人工心臓を開発する。

▶プロトタイプ植込み型補助人工心臓の有効性及び安全性の評価を行う。



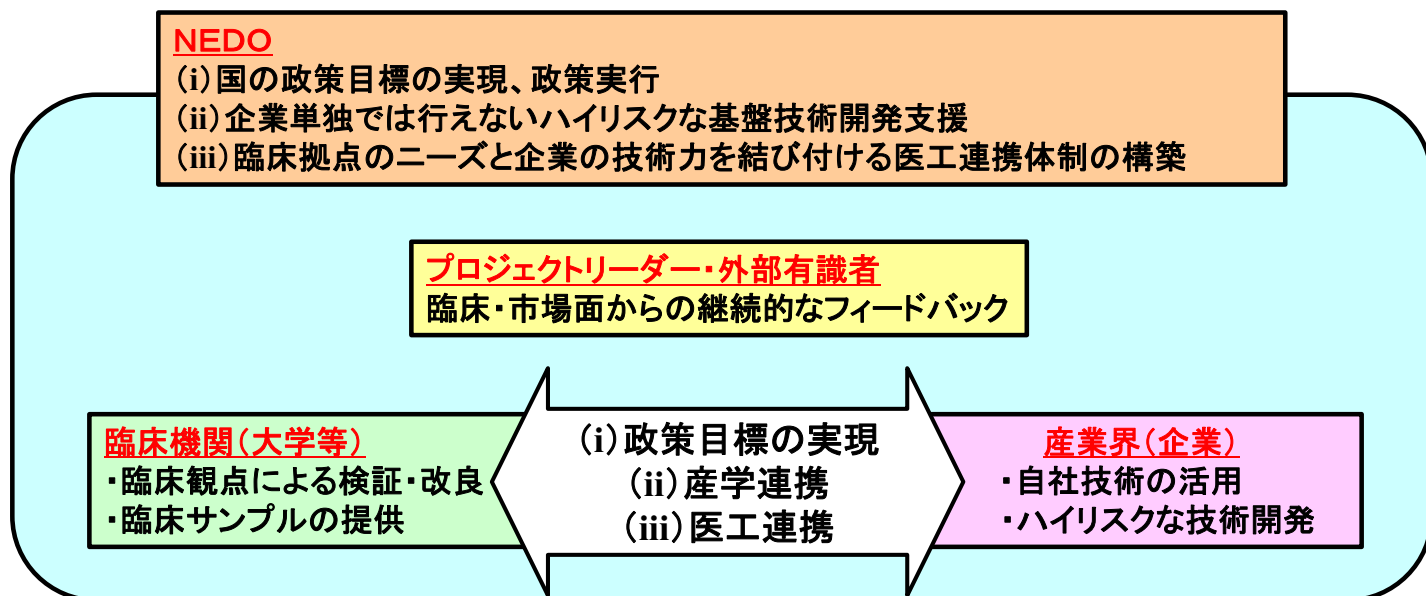
- 低補助血流量からの幅広い補助血流量変更に対応できる技術
- 抗血栓性を高める技術
- 長期使用を可能とする技術

身体機能改善

事業原簿 I. 2

6 / 21

■ 医工連携体制とNEDOの意義： 臨床機関・産業界をつなぎ国家目標の達成に貢献する



- (1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発
 - ・現在1万人存在する大動脈・拡張型心筋症の手術患者の内、約20%に適用、60億円の医療費削減が可能。
- (2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発
 - ・胚葉を超えた分化能を持つ安全性の高い体性幹細胞を医療デバイスを用いて人為的に制御する手法は、対象となる疾患が多く(血管、脾臓、肝臓、心臓、脳、皮膚)、従来の医療では治療が不可能であった多くの疾患治療への道が開かれる。
 - ・本PJでの対象疾患である白斑症では、国内15万人、450億円、海外はその10倍。脳梗塞では、国内22万人、1,000億円、海外はその10倍。
- (3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発
 - ・代表的な加齢性疾患である変形性関節症患者は約22万人おり、増加傾向にある。
 - ・本プロジェクトに対する従来製品とその市場は、人工関節(1,000億円)、骨接合材料(500億円)、脊椎固定用具(200億円)、人工骨(100億円)が挙げられるが、約9割は海外製品である。
- (4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発
 - ・心臓機能の代替が必要な患者は年間数千人に達している。本プロジェクトの実施により、心臓移植までの長期待機治療が在宅で可能となる。とりわけ心臓移植のドナーを得にくい小児の患者や小柄な患者への適用拡大が望まれている。

1. 事業の位置付け・必要性について (2) 事業目的の妥当性 -国内外の研究開発動向

■(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

- ・国内: 重度患者は心臓移植(提供者待機中は補助人工心臓使用)、軽症患者は投薬治療。その境界領域に使える筋芽細胞シート治療が医師主導臨床試験中およびテルモが治験実施中。
- ・海外: 心臓を物理的にサポートするネットが開発されたが、長期の治療効果が得られず、実用化に至っていない。

■(2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発

- ・国内、海外: Muse細胞に関する研究は、本チームと共同研究先以外は、端緒についたばかり。特に体内のMuse細胞を用いる研究の競合先は、存在しない。Muse細胞を含む細胞集団(間葉系幹細胞等)を用いた再生医療は、存在するが、その再生機能は、Muse細胞が担っていることが判明している。

■(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

- ・国内: 細胞源として、脂肪幹細胞、骨髄幹細胞などを用いる試みがなされているが、増殖面や分化面で、軟骨細胞や滑膜細胞が優れていると思われる。
- ・海外: 現在、骨との複合化が検討されており、それによって関節の再現が可能となる。しかし、少量の細胞を移植して関節軟骨を作る試みはない。足場素材を用いた再生軟骨が臨床応用されつつある。しかし、多くのものがコラーゲンスポンジやヒアルロン酸スポンジを足場素材に使ったものである。

■(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

- ・国内: 深刻なドナー不足は一向に改善されない。特に渡航移植患者の60%以上を18歳未満が占める現状であり、小児心疾患患者のための小型補助人工心臓の開発が緊急の課題。2011年03月に、EVAHEART及びDuraHeartが製造販売承認を受け、保険償還された。
- ・海外: 米国では、2002年にDT(Destination to Therapy)用補助人工心臓が保険償還。IK2000、HeartMATE II、INCOR等の第2世代・第3世代の埋込型補助人工心臓も開発されており、前2者は日本でも2011年03月に、製造販売承認を受け保険償還。

2. 研究開発マネジメントについて (1) 研究開発目標の妥当性 -事業の目標(1/2)

研究開発項目 (サブプロジェクト)	研究開発目標 (H24年度中間目標)	根拠
(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発	<ul style="list-style-type: none"> ・幹細胞ニッチを構築する細胞外マトリックスの候補分子を同定し、その活性をin vitroでの組織幹細胞培養系を用いて確認する。 ・候補幹細胞誘導・分化促進因子の治療効果を確認する。さらに障害部に候補因子を含有したマトリックスを貼付し、治療効果を得る。 	中間目標時点までに、心臓の再生を促す個々の因子の効果の検証と、組み合わせたデバイス化の為の基礎的な検証の、in vitro、in vivoでの検討を完了させる事が、最終目標時点での幹細胞ニッチデバイスの作成とその大動物モデル治療効果検証まで行うためには必要。
(2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発	<p>【脳梗塞モデル】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Muse細胞の遊走因子候補の同定(達成) ・免疫不全マウスを用いた生体内のMuse細胞を利用する実験系の確立 ・Muse細胞又は神経系に分化誘導した細胞の移植による治療効果の確認(予備実験) <p>【白斑症モデル】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・Muse細胞から色素細胞への分化誘導法の確立 ・Muse細胞由来色素細胞を用いた3次元培養皮膚の作製 ・マウス等への移植の検討 	<p>【脳梗塞モデル】</p> <p>同定された遊走因子が生体内に存在するMuse細胞をターゲット部位に誘導することを確認すること、生体外で培養したMuse細胞又は神経系に分化誘導した細胞を用いることで治療効果を確認することにより、最終目標のステントの基本設計につながることから、その実験系の準備を完了させる。</p> <p>【白斑症モデル】</p> <p>中間目標時点で3次元培養皮膚を用いた小動物での検討を行い、最終目標であるMuse細胞由来色素細胞を用いた白斑治療用デバイスの作製と、その動物における有効性及び安全性の検討につなげる。</p>
(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発	<ul style="list-style-type: none"> ・少量の細胞を生体内で増殖・成熟させるための細胞増殖因子等の候補因子の効果を確認する。 ・自律成熟型再生デバイスの大動物実験を開始できるプロトタイプを作製する。 ・開発する再生デバイスを用いて再生した組織等の有効性・安全性に関して、低侵襲で高精度な評価技術を選定する。 ・開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を選定する。 	組織再生技術の産業化のためには、細胞の大量培養への依存度を下げるとともに、複雑な製造工程を単純化することが不可欠である。一方、自己修復力に乏しい軟骨組織、関節組織の修復・再建、あるいは自然修復が困難である大型な骨欠損に対しては、相当程度の細胞を投与しなければ治癒は見込まれないため、組織工学的アプローチが必要である。

研究開発項目 (サブプロジェクト)	研究開発目標 (H24年度中間目標)	根拠
(4) 小柄な患者に適用できる 植込み型補助人工心臓の開発	<p>①小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発 成人用ポンプを低流量用に設計変更するためには、様々な側面からの変更が必要となり、並行して開発を進めるが、中間目標としては最終目標に到達するために必要な以下(ア)～(ウ)の要素技術の少なくとも1つを組み込んだ植込み型補助人工心臓のプロトタイプを作製し、動物実験等性能評価試験に使用できるようにする。</p> <p>(ア)低補助血流量からの幅広い補助血流量変更に対応できる技術の開発 ・1～4L/分の補助血流量に対応可能なポンプの実現に向けた技術を検討する。</p> <p>(イ)抗血栓性を高める技術の開発 ・優れた抗血栓性を有するデザインや表面処理技術等を検討する。</p> <p>(ウ)長期使用を可能とする技術の開発 ・感染対策及び溶血対策並びに耐久性の向上技術を検討する。</p> <p>・成長への対応を可能とする技術を検討する。</p> <p>・コントローラ等も含めた装置の小型・軽量化技術を検討する。</p> <p>②有効性および安全性の評価 プロトタイプ植込み型補助人工心臓としての有効性及び機械的・電氣的・生物学的な安全性の評価を行う。</p>	<p>内科的治療では救命不可能な不可逆性重症心不全患者に対しては心臓移植が選択肢となるが、我が国では深刻なドナー不足で、とくに渡航移植患者の60%以上を18歳未満が占める現状であり、小児心疾患患者のためにも小型補助人工心臓の開発が必要である。</p> <p>また産業ポテンシャルも高まり成人用の小型補助人工心臓が製品化され始めたが、我が国では適用体重35kg以下の患者に適用できる植込み型補助人工心臓が存在しておらず、対象を小柄患者に特化した補助人工心臓の開発が急務である。</p>

年次計画	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
(1) 幹細胞ニッチ	ニッチ構成候補分子の同定	固相化技術の開発	再構成ニッチの小動物での有効性の検証	再構成ニッチ基底膜幹細胞動員因子心筋分化因子を搭載した心筋ネットの作成	
	徐放性ハイドロゲルの検討	小動物での有効性の検証	継続	小動物での有効性の検証	
	骨髄幹細胞動員の機序解析	心筋への分化誘導因子検討			
	心筋ネットの物理的性能設計検討	生体吸収性素材心筋ネット作成	右室拡張障害回避するネット作成	再構成ニッチ基底膜幹細胞動員因子心筋分化因子を搭載した心筋ネット大動物での有効性・安全性の評価	
	心筋ネットの試作、素材検討、評価検討		試作心筋ネットの大動物評価		
	大動物での薬剤onネットの有効性確認				
(2) Muse	色素細胞分化誘導因子検討	3次元培養皮膚の作製	動物モデルでの有効性検証(白斑症)	実用化に向けた白斑治療用デバイス開発	
	Muse細胞の性状・挙動解析	他家移植関連指標の検討			
	遊走因子候補の探索、同定		検証と因子の同定		
			デバイス検討		
	マウスを用いた実験系の確立		小動物・大動物での有効性検証		
	神経系に分化誘導した細胞移植での予備実験				

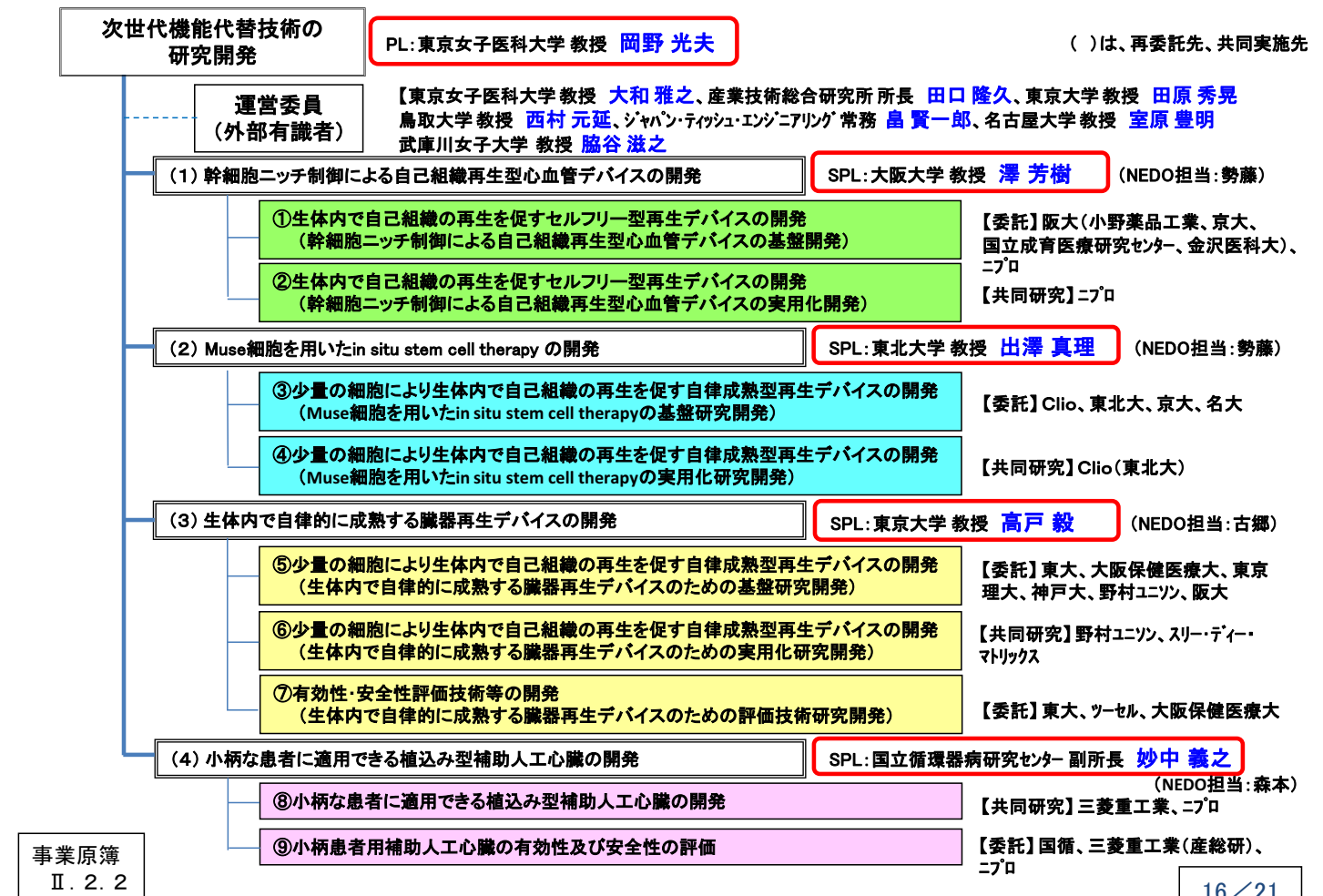
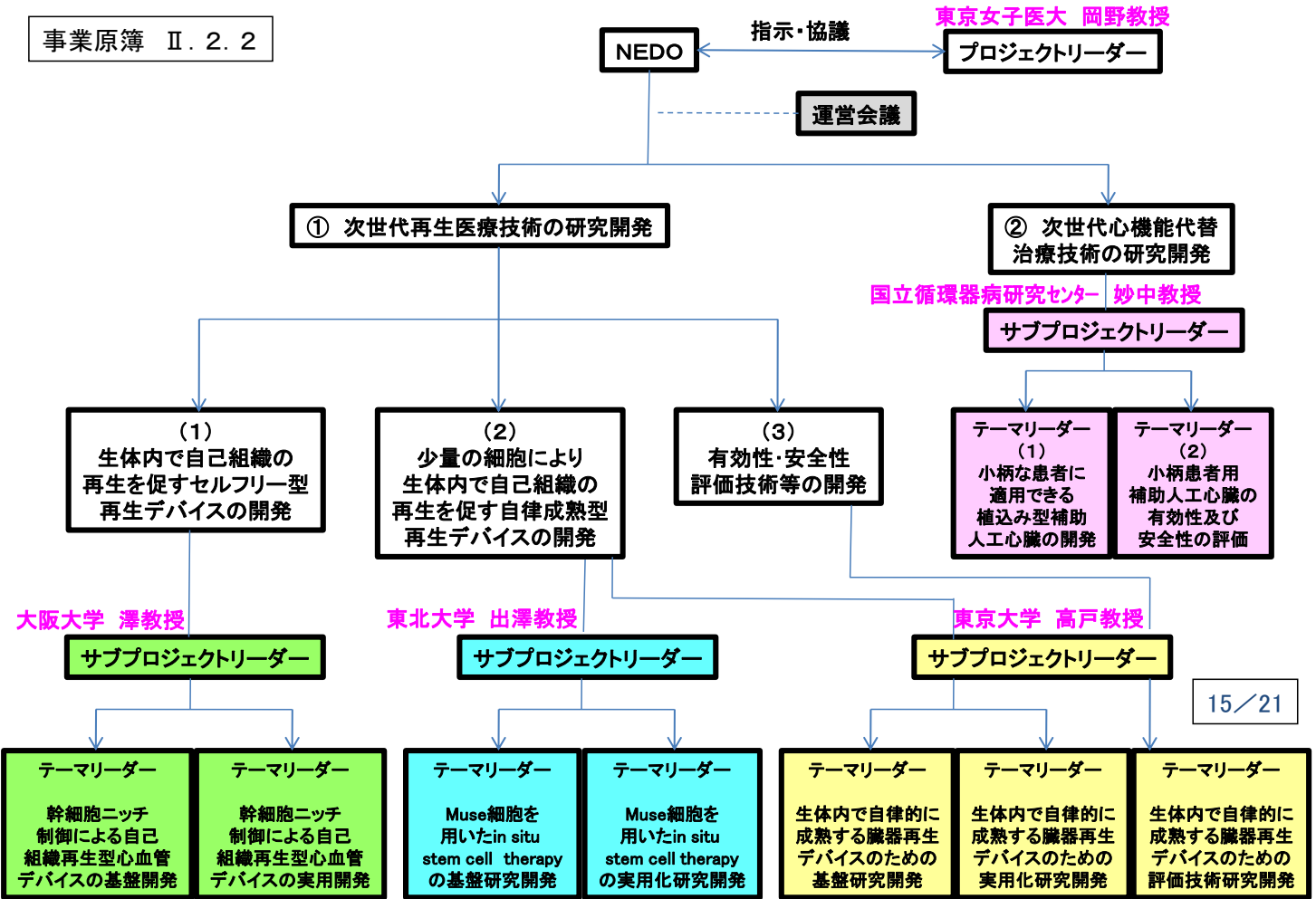


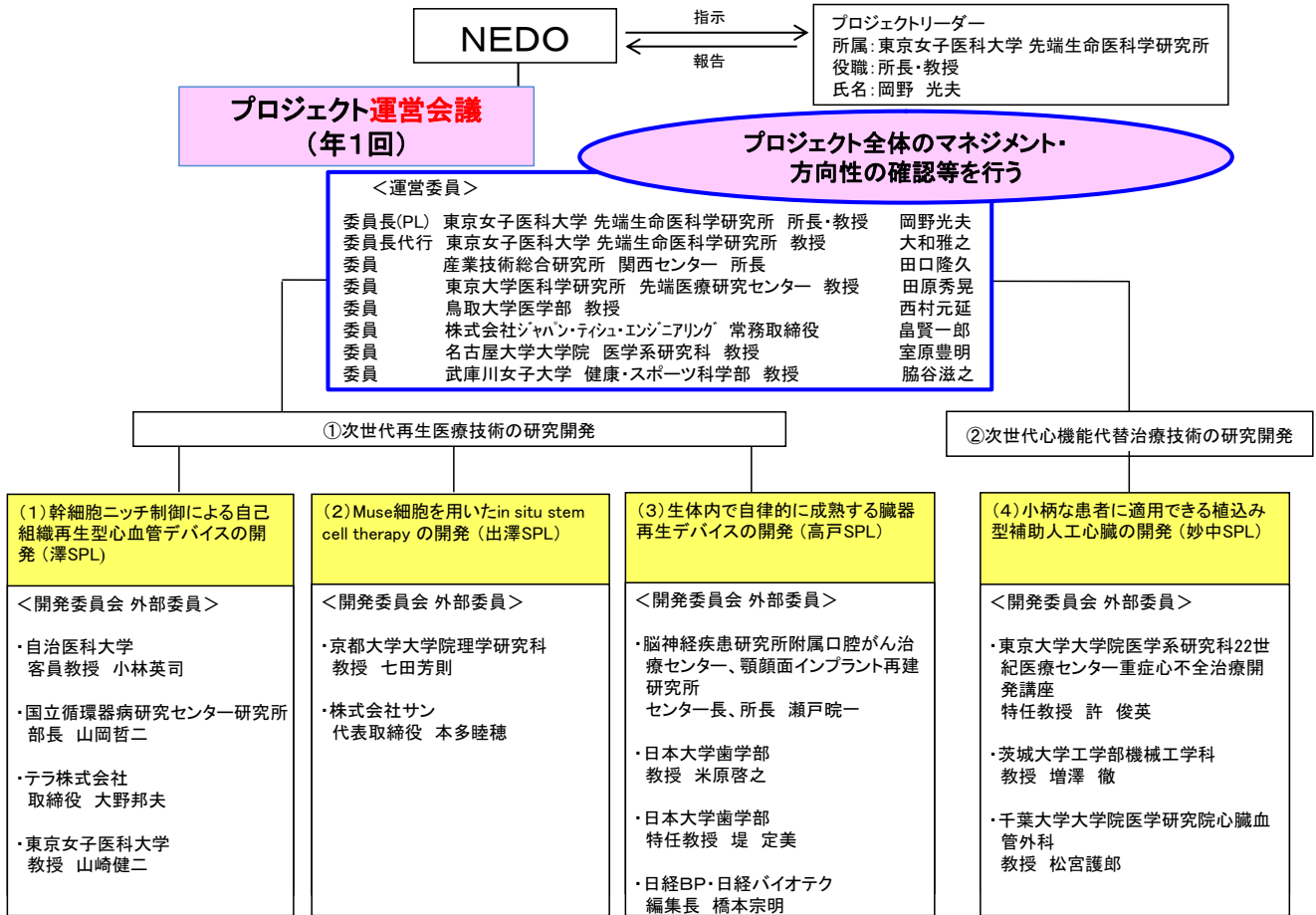
◆ 予算額

(単位: 億円)

サブプロジェクト名	22年度	23年度	24年度	合計
(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発	1.5	1.8 (うち加速予算0.5)	1.5	4.8
(2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発	1.2	2.1 (うち加速予算0.9)	1.5	4.8
(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発	0.7	1.4 (うち加速予算0.5)	1.3	3.4
(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発	1.1	0.8	0.8	2.7
合計	4.5	6.1	5.1	15.7

1年目~2年目: 10.6億円





◆知財マネジメント

開発委員会等で議論、実施者の認識のすり合わせ・・・
 ・事業戦略上のタイミングによって出願や権利化時期を十分に検討
 ・ノウハウとして秘匿すべきものは取って知財化を急がず

■(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

特許庁-INPITの知的財産プロデューサー派遣事業に応募(24年度下半期の公募)予定で、事前相談を開始。24年度上半期は、関連する幹細胞関係特許、実施者自身の出願や投稿の知的財産権利マップを作成準備中。24年度下半期は、戦略的な知財出願マップを作製し、それに基づいた出願のための準備を始める。

■(2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発

株式会社Clioが主体となり、成果の事業化を予定しており、Clioは、Muse細胞の基本特許について、出願人である東北大出澤教授等から独占的实施権を取得しており、Muse細胞の事業化の全てに関わる権利を有している。すでに出願済みの特許については、Clioが、共同で実施をしている東北大学から特許を買取っており、また現在準備中の特許も含めて、今後出願することになる特許についても、同様にClioが買取又は独占的实施権の取得により、権利を一元化し、事業化の体制を整えることとしている。

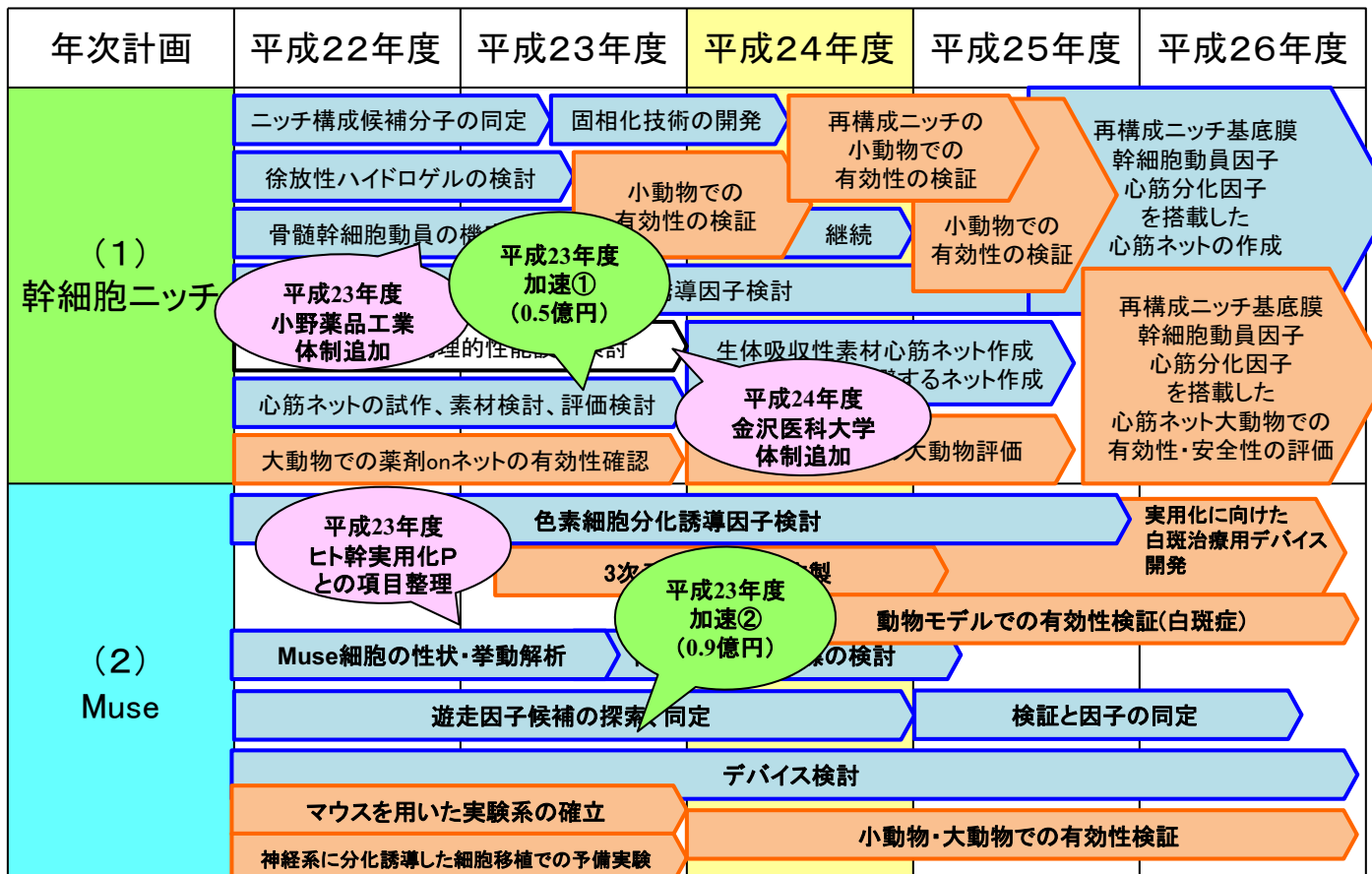
■(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

得られた研究開発の成果については、知的基盤整備又は標準化等との連携を図る。さらに、データベースへのデータの提供、標準情報(TR若しくはTS)制度への提案等を積極的に行う。

■(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

開発者間で共同研究契約を締結し、許可無く権利を第三者に譲渡すること、一者のみの意思により実施権が凍結されないこと、等を確認し、スムーズな事業化のための体制を構築している。

件名	金額 (百万円)	目的	成果
【平成23年度①】心筋サポートネットの性能の大型動物実験による確認 (テーマ1に対する加速)	50	心筋ネットの他、他機関から心筋ネット素材を入手し、ネット素材そのものの物理的な締め付け効果を評価するとともに、これまで同定してきた幹細胞の分化因子等を組み合わせ、再生デバイスとしての「生物学的な治療効果」「物理的な締め付け効果」の相乗効果の程度を、動物を用いて評価を行い、プロトタイプ作製に向けた取り組みを加速する。	デバイスプロトタイプ作製に要する検討期間を短縮することができた。心疾患領域の新たな再生医療による根本的な治療が可能となり、開発したデバイスの基盤技術をもとに実用化、商品化研究を進めることで、再生医療の周辺産業への展開の道筋ができた。
【平成23年度②】細胞遊走観察装置および細胞分取装置の購入 (テーマ3に対する加速)	90	Muse細胞の遊走因子候補が予定より早く同定されたため、今後の知財化やMuse細胞およびその遊走因子を医療機器デバイス化していく為には、同定される遊走因子候補がMuse細胞を遊走させる能力を、リアルタイムでより詳細に解析することで遊走因子として確定する必要がある、また、実用化のためには、Muse細胞を大量分取し、同時並行で動物実験での効果検証と解析を進める必要があった。	細胞遊走観察装置の導入により、Muse細胞の遊走因子候補から高い精度で因子の同定を行うことが可能となり、それを用いたデバイスの設計を加速することができ、安全な間葉系幹細胞による再生医療全般の実現化、普及が大きく前進することが見込める。遊走因子とMuse細胞のin vivoでの挙動を解析するためには、ヒトおよび実験動物のMuse細胞を分取して実験に用いる必要があった。また実用化のためには他家移植の可能性の検証等、大量のMuse細胞を得る必要があり、実験の律速になっていたが、それが解決された。
【平成23年度③】生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスのための研究開発 (テーマ5に対する加速)	50	バイオマテリアル開発を中心に行っている研究に、新たに生体内要因という視点を加え、再生デバイスが移植される生体母床側の環境を細胞の増殖・分化に最適化させる研究開発を追加することにより、自律再生に必要な細胞投与密度を当初の目標値である10万細胞/mLから1万細胞/mLにまで減少させることを目的とする。	患者から採取する組織は当初の研究開発では3~4ミリ四方の大きさを必要とするが、加速研究開発により1ミリ四方の大きさで済み、メスでなく針で採取できるレベルとなるため患者の身体的負担が軽減するとともに、入院期間の短縮による経済的負担の軽減が図れる。また、細胞品質管理に要する経費も低減できるため、再生デバイスのコストダウンも可能となる。



年次計画	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度
(3) 再生デバイス	細胞種の選定、増殖・分化因子の同定	平成23年度 加速③ (0.5億円)	大動物による検証	ブタ関節欠損モデルによる有効性検証	大動物臨床モデルによる有効性の最終確認
	関節鏡を用いた移植可能な自立型再生デバイスの開発			安全性試験実施	
	中空系モジュールの試作・評価	中空系モジュールの検証	足場素材(中空系等)の最終的な特性向上	患者年齢による最終製品の差異検討	
	安全性・有効性評価技術の検討	評価技術の検証	安全性・有効性評価技術の確立		
(4) 補助人工心臓	軸流ポンプ1次試作機的设计	軸流ポンプ1次試作機の試作・評価	軸流ポンププロトタイプ機的设计	軸流ポンププロトタイプ機の試作・評価	軸流ポンププロトタイプ機の改良
	電氣的、機械的安全性評価技術の確立	一次試作機の電氣的、機械的安全性評価、血栓性試験、溶血性試験、動物実験		プロトタイプ機の電氣的、機械的安全性評価、耐久試験、動物実験	

健康安心イノベーションプログラム

「次世代機能代替技術の 研究開発」(中間評価)

(2010年度～2012年度 3年間)

プロジェクトの概要説明資料 (公開) 研究開発成果／実用化・事業化の見通し

NEDO

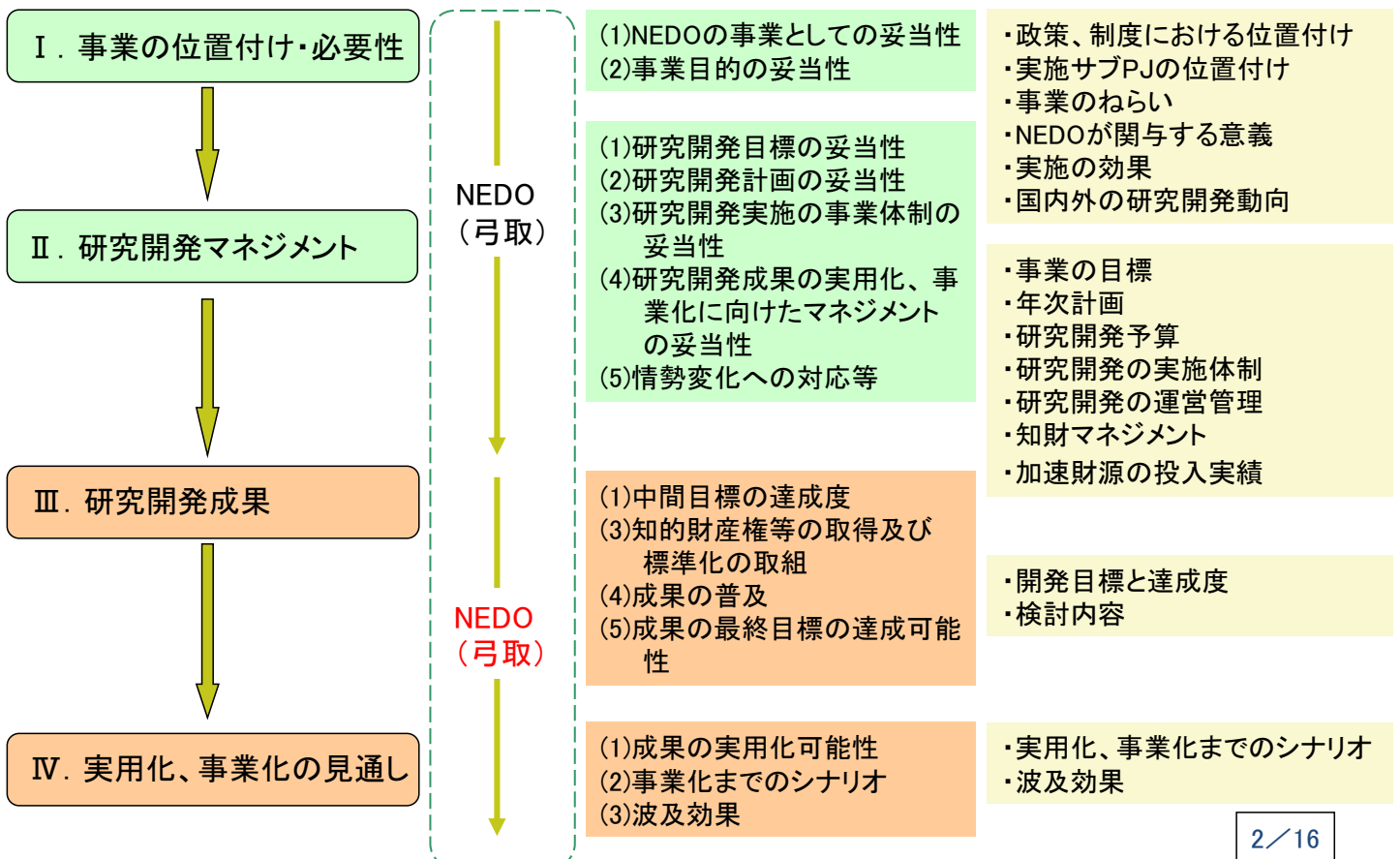
バイオテクノロジー・医療技術部

2012年 6月6日

1 / 16

発表内容

公開



2 / 16

■幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

	目 標	成 果	達成度
基盤技術開発	幹細胞ニッチを構築する細胞外マトリックスの候補分子を同定し、その活性をin vitroでの組織幹細胞培養系を用いて確認する。	コラーゲンXVIIIなど、複数の幹細胞ニッチ分子の候補蛋白質を同定した。ニッチ分子の活性評価については、現在進行中で本年度終了予定。	○
有効性検証	候補幹細胞誘導・分化促進因子の治療効果を確認する。さらに障害部に候補因子を含有したマトリックスを貼付し、治療効果を得る。	幹細胞誘導としてHMGB1、分化促進因子としてLIF、これらの分子のメカニズムと関連し、心機能改善効果に有用な低分子薬剤ONO1301を同定し、これらの心機能改善効果について、小大動物で評価を実施中。本年度終了予定。	◎

◎: H24年度末時点で中間目標を大幅に(20%以上)超える成果を達成する見込み
 ○: H24年度末時点で中間目標どおりに達成する見込み
 △: H24年度末時点でほぼ中間目標を達成する見込み(数ヶ月以内の遅れで達成)
 ×: H24年度末時点で中間目標を達成できる見込みがほとんどない

事業原簿 Ⅲ. 2. 1

3/16

■Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発 (1/2)

	目 標	成 果	達成度
【脳梗塞モデル】	Muse細胞の遊走因子候補の同定	遊走因子候補を同定し、in vitro およびin vivoにおいて遊走を確認した	◎
【脳梗塞モデル】	免疫不全マウスを用いた生体内のMuse細胞を利用する実験系の確立	SCIDマウスでの中大脳動脈閉塞モデル(MCAO)を作成した。	○
【脳梗塞モデル】	Muse細胞又はMuse細胞又は神経系に分化誘導した細胞の移植による治療効果の確認(予備実験)	骨髄間葉系幹細胞由来神経前駆細胞を用いたラットへの移植で有効性を確認した。	○

◎: H24年度末時点で中間目標を大幅に(20%以上)超える成果を達成する見込み
 ○: H24年度末時点で中間目標どおりに達成する見込み
 △: H24年度末時点でほぼ中間目標を達成する見込み(数ヶ月以内の遅れで達成)
 ×: H24年度末時点で中間目標を達成できる見込みがほとんどない

事業原簿 Ⅲ. 2. 1

4/16

■ Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発 (2/2)

	目 標	成 果	達成度
【白斑症モデル】	Muse細胞から色素細胞への分化誘導法の確立	Muse細胞から色素細胞への分化誘導法を確立し、色素細胞として機能している事を確認した。	○
【白斑症モデル】	Muse細胞由来色素細胞を用いた3次元培養皮膚の作製	Muse細胞由来色素細胞を用いた3次元培養皮膚の作製に成功した。	◎
【白斑症モデル】	マウス等への移植の検討	ヒト細胞を用いた3次元培養皮膚のマウス等への移植における評価系の検討を行っている。	○

◎: H24年度末時点で中間目標を大幅に(20%以上)超える成果を達成する見込み

○: H24年度末時点で中間目標どおりに達成する見込み

△: H24年度末時点でほぼ中間目標を達成する見込み(数ヶ月以内の遅れで達成)

×: H24年度末時点で中間目標を達成できる見込みがほとんどない

■ 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

	目 標	成 果	達成度
要素技術	少量の細胞を生体内で増殖・成熟させるための細胞増殖因子等の候補因子の効果を確認する。	自律再生を促す細胞種の選定と、生体内で増殖や分化を促す因子とその徐放システムの開発を実施した。現在、成果を検証中。	○
要素技術	開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を選定する。	関節鏡を用いて自律再生デバイスを移植する技術を確立し、大動物で手術法を検討した。	○
動物実験	自律成熟型再生デバイスの大動物実験を開始できるプロトタイプを作製する。	細胞、成長因子、中空糸などを活用した自律再生デバイスを試作し、大動物(ブタ)へ移植し、自律再生を確認した。	○
移植・評価技術	開発する再生デバイスを用いて再生した組織等の有効性・安全性に関して、低侵襲で高精度な評価技術を選定する。	自律再生デバイスに用いる細胞の評価技術、細胞と足場素材の相互作用によって構成される自律再生デバイス製品の評価技術を検討し、評価ガイドラインの項目を列挙した。	○

◎: H24年度末時点で中間目標を大幅に(20%以上)超える成果を達成する見込み

○: H24年度末時点で中間目標どおりに達成する見込み

△: H24年度末時点でほぼ中間目標を達成する見込み(数ヶ月以内の遅れで達成)

×: H24年度末時点で中間目標を達成できる見込みがほとんどない

■小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

	目 標	成 果	達成度
プロトタイプ の作製	(ア) 低補助血流量から幅広い補助血流量変更に対応できる技術の開発	第一次試作機を製作し、1-4 L/minに対応可能なポンプ性能を実現した。1-4 L/minの補助下における動圧軸受の安定浮上を確認した。	○
プロトタイプ の作製	(ウ)コントローラなどを含めた装置の小型・軽量化技術の検討をする。	小型駆動ドライバの開発を行った。	○
有効性・安全 性の評価	プロトタイプ of 機械的・電氣的・生物学的安全性試験ならびに有効性試験を行う	小型ドライバを用いて電磁環境両立性試験を実施した。 耐久性試験装置を小柄患者での運転条件に対応できるよう改良した。 小柄患者と同等の動物を用いた試験方法の検討ならびに抗凝固療法の検討を行った。	○

◎: H24年度末時点で中間目標を大幅に(20%以上)超える成果を達成する見込み

○: H24年度末時点で中間目標どおりに達成する見込み

△: H24年度末時点でほぼ中間目標を達成する見込み(数ヶ月以内の遅れで達成)

×: H24年度末時点で中間目標を達成できる見込みがほとんどない

事業原簿 Ⅲ. 2. 1

7/16

	22年度	23年度	合計
特許出願数(件)	6	2	8
うち国際出願(件)	5	0	5
論文発表数(報)	19	47	66
うち査読付き論文(報)	19	38	57
学会発表・講演数(件)	69	91	160
新聞・雑誌等への掲載数(件)	8	7	15

平成24年3月30日現在

■ 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発

	最終目標(平成26年度末)	達成の見通し
幹細胞ニッチ	ニッチ候補分子を組み合わせた人工基底膜を構築し、これに候補幹細胞誘導・分化促進因子等を組み込んだ人工幹細胞ニッチを完成させる。	達成の見込み。 本技術は心臓以外の再生医療にも応用でき、波及効果が期待される
デバイス化技術	新規幹細胞ニッチマトリックス包含デバイスへの候補因子徐放技術を開発し、これを用いて幹細胞ニッチデバイスを作製する。	達成の見込み。 候補因子、マトリックス、デバイスの最適な組み合わせを決定する見込み。
有効性検証	セルフリー型心血管再生デバイスとしての治療効果を大動物モデルで検証する。	達成の見込み。 臨床試験を開始するのに必要な有効性・安全性を客観的に評価する十分な前臨床データが蓄積される。
プロトタイプの作製	心筋再生デバイスにおいては、左室駆出率(EF)5%以上の改善、血管再生デバイスにおいては1ヶ月以内の自己組織化するセルフリー型心血管再生デバイスを作製する。	達成の見込み。 臨床試験を開始するのに必要な有効性・安全性を客観的に評価する十分な前臨床データが蓄積される。

事業原簿 Ⅲ. 2. 3

9/16

■ Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発

	最終目標(平成26年度末)	達成の見通し
【脳梗塞モデル】	モデル動物を用いて、Muse細胞の遊走促進による脳梗塞治療の有効性及び安全性の検証	達成見込み、遊走因子の徐放性を持たせたデバイスのプロトタイプを用いて、検証できる見込み。
【脳梗塞モデル】	Muse細胞遊走因子徐放剤を内径に塗布したステントの作製	達成見込み、製品化を目指すステントメーカーとの検討も開始しており、上記結果を反映させたステントを作成見込み。
【白斑症モデル】	Muse細胞由来色素細胞を用いた白斑治療用デバイスの作製	達成見込み、すでに3次元培養皮膚を作製しており、より実用化に適した治療用デバイスを作製見込み。
【白斑症モデル】	モデル動物を用いた有効性及び安全性の検討	達成見込み、臨床試験を開始するのに必要な有効性・安全性を客観的に評価する十分な前臨床データが蓄積される。

事業原簿 Ⅲ. 2. 3

10/16

■ 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発

	最終目標(平成26年度末)	達成の見通し
要素技術	細胞増殖因子等を確定し、自律成熟型再生デバイスを完成する。	自律再生を促す細胞源や、生体内で増殖や分化を促す因子とその徐放システムは、既に確定しており、その組み合わせによって構成される自律再生デバイスは最終年度までには実現できる見込み。
要素技術	開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を確立する。	関節鏡を用いた移植に適した自律再生デバイスのシステムは既に確立できたため、最終年度までには動物実験で検証できる見込み。
動物実験	臨床試験を開始するのに必要な有効性・安全性を客観的に評価する十分な前臨床試験データを蓄積し、実用化を進める。	自律再生デバイスを大動物(ブタ)へ移植し、自律再生による関節軟骨修復の検証を最終年度までに終え、前臨床データを蓄積する見込み。
移植・評価技術	再生デバイスを用いて再生した組織等の有効性・安全性に関する、低侵襲で高精度な評価技術を確立する。	自律再生デバイスに用いる細胞の評価技術、細胞と足場素材の相互作用によって構成される自律再生デバイス製品の評価技術を最終年度までに確立できる見込み。
移植・評価技術	確立した評価技術の標準化に向けた取り組みを行う。	現在、すでに標準化に向けて標準化原案を作成しているところであり、最終年度には終了する見込み。
事業原簿 Ⅲ. 2. 3		11/16

■ 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発

	最終目標(平成26年度末)	達成の見通し
プロトタイプ の作製	小児を含めた小柄な患者(体重15~30キロ程度)への適用を可能とする、長期使用可能な小型の植込み型補助人工心臓のプロトタイプを作製する。	小柄患者用に設計変更した血液ポンプならびに周辺機器の製作、最終プロトタイプ機の製作を実施する見込み。
有効性・安全性 の評価	プロトタイプ <small>の</small> 植込み型補助人工心臓としての有効性及び機械的・電氣的・生物学的な安全性の評価を行う。	最終プロトタイプ機を対象として、各種規格に定められる安全性試験を完了する見込み。
有効性・安全性 の評価	大動物において、プロトタイプを用いて3ヶ月の生存を達成する。	最終プロトタイプ機を実験動物(ヤギ)の体内に装着し、慢性下において長期(3ヶ月)管理し生体適合性に問題が無いことを確認する見込み。

4. 実用化・事業化の見通し

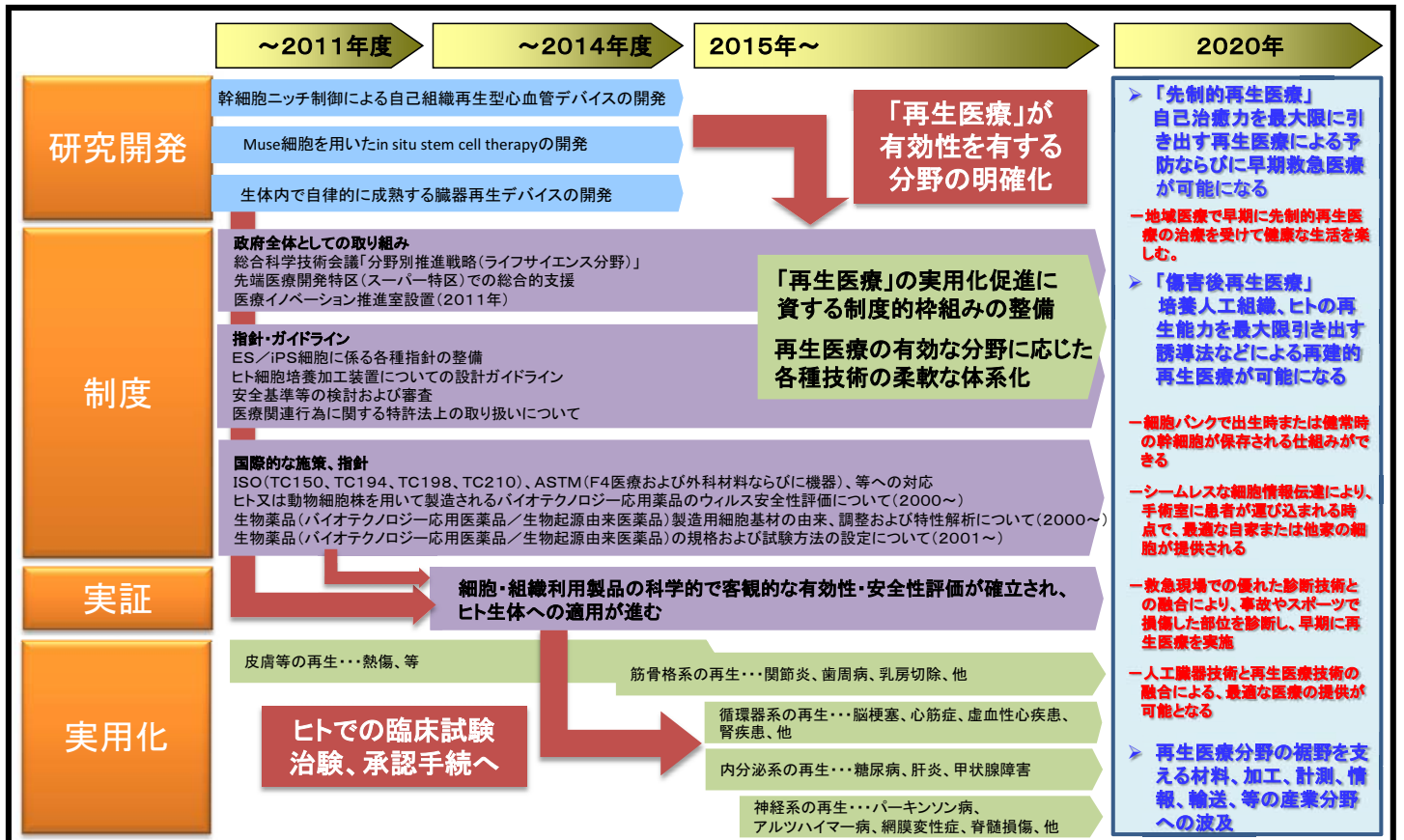
■「実用化・事業化の見通し」の観点

プロジェクト終了時点では？	翻って、中間評価時点では？
<p>1. 実用化、事業化を促す強い技術開発成果がある状況。</p> <p>①競合する治療法に対して「技術的優位性」がある。</p> <p>②強い「知的財産」がある。(出願や権利化)</p> <p>③大動物実験での有効性・安全性の実証が完了あるいは完了の目処が立っている。</p> <p>④他疾患治療での応用検討が始まっている(PJ成果が基盤的な技術となっている。)</p>	<p>1. 技術開発成果</p> <p>①優位性を確保するための「技術開発課題が明確」であり、「解決の見通しが期待できる成果」がある。</p> <p>②強い知的財産確保に向けた「知財戦略」がある。</p> <p>③小動物での有効性・安全性の実証が進んでおり、大動物での実証に進む価値が見込まれている。</p> <p>④多くの他の疾患治療に向けての応用の要素がある。</p>
<p>2. 実用化、事業化に向けた企業戦略がある状況。</p> <p>①将来の「ビジネスモデル」が提示できる。 ・「誰に何を売るのか明確」であること。 ・収益が見込めること。</p> <p>②企業の実用化、事業化に向けた「シナリオ」が明確である。 マーケティングの布石を打っている。 PMDAとの事前相談、薬事法対応方針が決まっている。</p>	<p>2. 企業戦略</p> <p>①「成果の担い手となる企業が明確」となっている。</p> <p>②実用化、事業化判断をするための「企業としての課題が明確」に示されている。</p> <p>③PMDAへの事前相談を意識したデータを取っている。</p>

4. 実用化、事業化の見通しについて (1) 成果の実用化可能性 及び (2) 事業化までのシナリオ

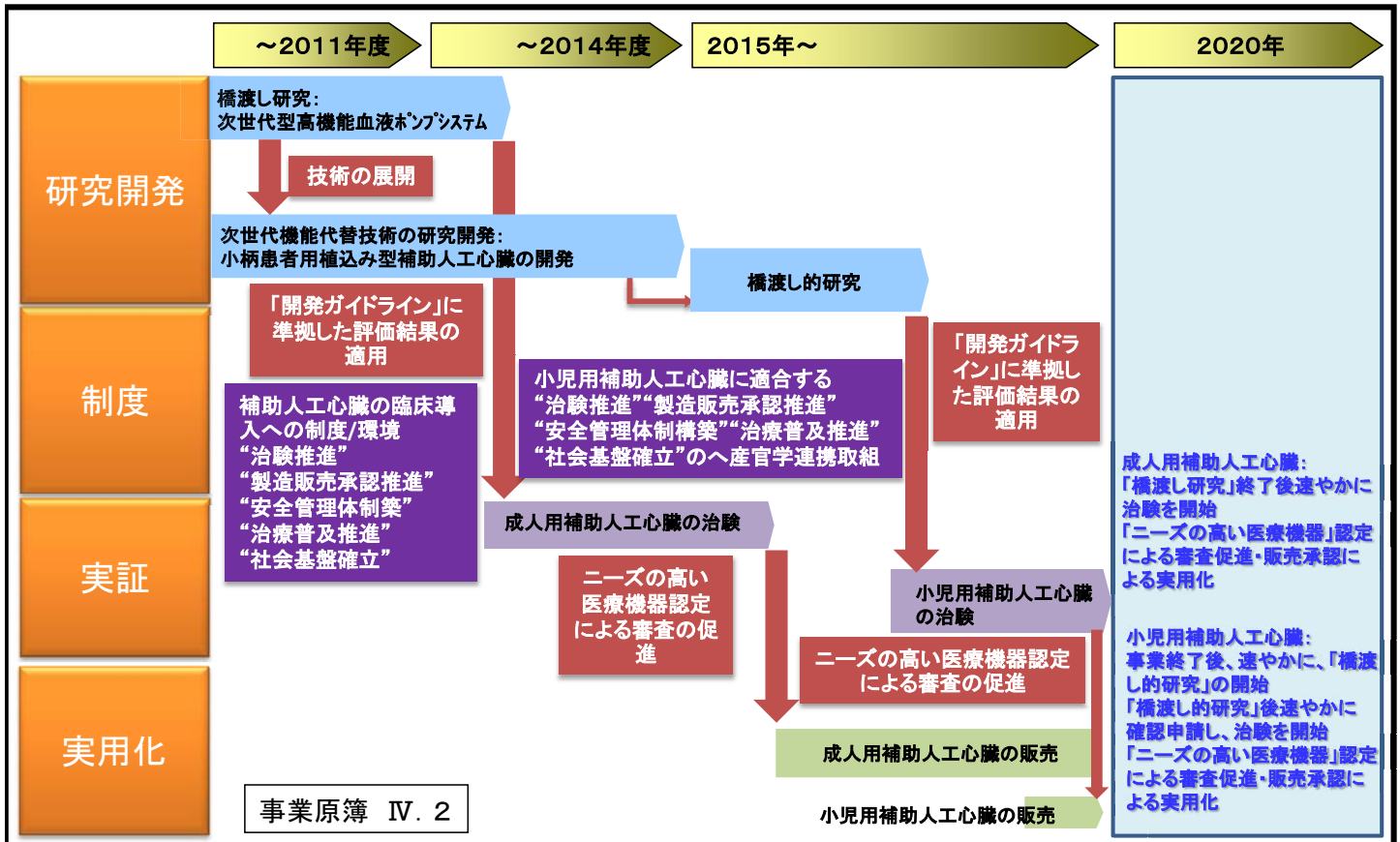
次世代再生医療技術の研究開発

- ・ 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発
- ・ Muse細胞を用いたin situ stem cell therapyの開発
- ・ 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発



次世代心機能代替治療技術の研究開発

・小柄患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発



<p>(1) 幹細胞ニッチ制御による自己組織再生型心血管デバイスの開発</p>	<p>患部に自己幹細胞を誘導する技術、及び同時に誘導・集積した幹細胞を目的の部位で至適な細胞に分化・誘導した上で、患部を再生・修復させると技術は、自己組織修復の基本原則であり、他臓器の再生治療に応用展開が可能である。</p>
<p>(2) Muse細胞を用いたin situ stem cell therapy の開発</p>	<p>脳梗塞モデルの成果は、心筋梗塞、下肢虚血への適応が見込め、白斑症モデルの成果は、火傷・褥創市場、化粧品・貼付薬・塗薬等のアッセイ系としての活用が見込める。</p>
<p>(3) 生体内で自律的に成熟する臓器再生デバイスの開発</p>	<p>本研究の基本概念となる自律再生の技術は、皮膚や角膜、肝臓といったほとんどの臓器に応用できると考えられる。</p>
<p>(4) 小柄な患者に適用できる植込み型補助人工心臓の開発</p>	<p>本デバイスの様にパーツを成人用デバイスとできるかぎり共通化することによって、小児患者用デバイスを成人用デバイスのラインアップ上に据えることが可能である。これにより植込み型補助人工心臓による事業性が十分確保され、かつ幅広い患者を救命できる体制を実装することができる。</p>